

This document has been downloaded from
Tampub – The Institutional Repository of University of Tampere

Publisher's version

Authors: Pesu Marko
Name of article: Auttaja-T-solut - immuunivasteen kapellimestarit
Year of publication: 2010
Name of journal: Duodecim
Volume: 126
Number of issue: 18
Pages: 2179-2187
ISSN: 0012-7183
Discipline: Medical and Health sciences / Biomedicine
Language: fi
School/Other Unit: Institute of Biomedical Technology

URL: <http://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo99058.pdf>

URN: <http://urn.fi/urn:nbn:uta-3-754>

All material supplied via TamPub is protected by copyright and other intellectual property rights, and duplication or sale of all part of any of the repository collections is not permitted, except that material may be duplicated by you for your research use or educational purposes in electronic or print form. You must obtain permission for any other use. Electronic or print copies may not be offered, whether for sale or otherwise to anyone who is not an authorized user.

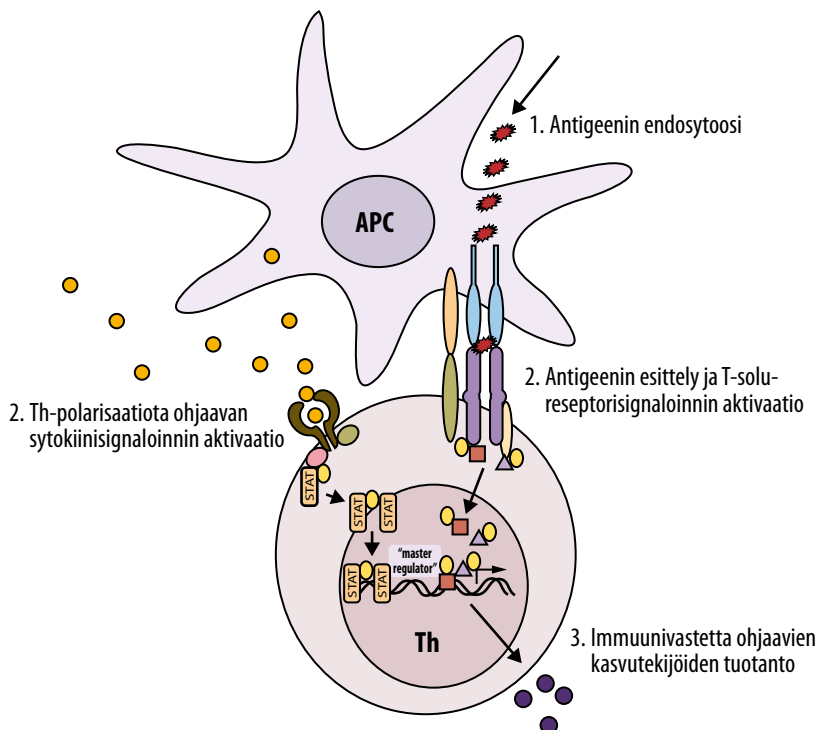
Auttaja-T-solut – immuunivasteen kapellimestarit

Auttaja-T-solut ohjaavat immuunivasteen toimintaa tuottamiensa liukoisten kasvutekijöiden sytokiinien avulla. Auttajasolut jaetaan sytokiiniprofiilinsa mukaan ainakin neljään eri alatyypiin. Niiden toiminnan häiriöt voivat johtaa esimerkiksi autoimmuuniteetin tai astman kaltaisiin tautitiloihin. Immuunivasteen säätelymekanismien selvittäminen on tuonut markkinoille aiempia tehokkaampia ja paremmin siedettyjä biologisia lääkeaineita, kuten sytokiinien toimintaa estäviä vasta-aineita. Koska auttaja-T-solujen toimintaan vaikuttamalla voidaan ohjata koko immuunivastetta, ovat nämä solut lääkekehityksen kannalta eräs mielenkiintoisimmista puolustusjärjestelmän osa-alueista.

CD4-positiivisia auttaja-T-soluja (T helper, Th) voidaan hyvällä syyllä kutsua immuunivasteen kapellimestariksi. Ne eivät näet itse kykene tuhoamaan kehoa uhkaavia patogeeneja tai aiheuttamaan tulehduksellista kudostuhoa vaan ne ohjaavat muita immuunivasteen soluja tuottamiensa liukoisten välittäjäaineiden sytokiinien ja solukontaktien avulla. Th-välitteinen immuunivaste alkaa, kun aktivoitumaton, leppäävä (naiivi) auttajasolu tunnistaa sille esitellyn spesifisen antigeenin T-solureseptorinsa avulla (**KUVA 1**). Antigeenin tunnistaminen ja samanaikaiset myötävaikuttavat signaalit, kuten solujen pintamolekyylien välittämät aktivaatiosignaalit (esimerkiksi B7-CD28 ja

CD40-CD40L), aikaansaavat Th-solujen sisäisten signaalointireittien aktivaation, muutoksia geenien ilmentymisessä sekä Th-solujen klonaalisen lisääntymisen. Se, mitkä geenit Th-solun aktivaatiossa ilmentyvät ja millainen on tästä seuraava immuunivaste, riippuu paitsi esitellyn antigeenin määrästä ja laadusta myös erityisesti sytokiineista, joille Th-solu altistuu antigeeniaktivaation aikana. Tätä sytokiinien ohjaamaa aktivaatiota kutsutaan Th-solujen polarisaatioksi.

Auttajasolujen polarisaation tutkiminen on eräs parhaista keinoista hahmottaa monimuotoista immuunivastetta, ja siksi se onkin viimeisten kahdenkymmenviiden vuoden ajan ollut yksi immunologian eniten tutkituista aloista. Th-solujen alaluokkien toiminnan ymmärtämisellä on myös kliinistä merkitystä. Esimerkiksi Th17-alatyypin toiminnan estävillä lääkkeillä toivotaan olevan autoimmuunitaudeissa sekä hyvä teho että mahdollisimman vähän vaikutuksia muuhun kuin ei-toivottuun immuunivasteeseen (van den Berg ja Miossec 2009). Lisäksi Th-solujen alatyypien toiminnan molekylaarisen taustan tutkiminen valaisee myös häiriytyneen immuunivasteen aiheuttamien tautien patogeneesiä. Tästä hyvänä esimerkkinä on tulehdusta kiihdyttävän Th1-alatyypin synnyssä välttämättömän Stat4-transkriptiotekijän geneettinen yhteys reumaan ja SLE:hen samoin kuin tuore suomalainen tutkimustulos, jonka mukaan Th17-solujen toimintaa säätelevän Stat3:n mutaatio suojaa MS-taudin kehittymiseltä (Remmers ym. 2007, Jakkula ym. 2010).

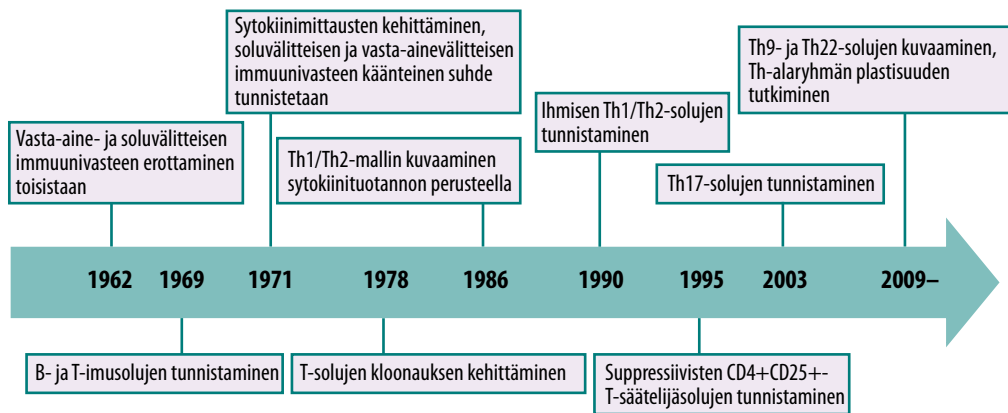


KUVA 1. Auttaja-T-solujen polarisaatio. Auttaja-T-solut (Th) aktivoituvat kohdatessaan antigeeninsa. Aktivaatiota muokkaavat antigeenia esittelevän solun (APC) tuottamat ja muut ympäristön sytokiinit. Sytokiinien vaikutus geeniluentaan välittyy Stat-transkriptiotekijöiden kautta. Stat-transkriptiotekijöiden toiminta yhdessä T-solureseptorisignaaloinnissa aktivoituvien ja konstitutiivisesti aktiivisten, alatyypispesifisten "master regulator" -transkriptiotekijöiden kanssa määrää auttajasolun tuottamien sytokiinien laadun ja määrän ja siten Th-polarisaation suunnan.

Ensimmäiset auttaja-T-solujen alatyypit Th1 ja Th2

Th-solujen merkitys sytotoksisten, CD8-positiivisten T-solujen toiminnassa sekä B-solujen vasta-ainevälitteisen immuunivasteen säätelyssä kuvattiin pääpiirteissään 1970-luvun alussa. Näissä historiallisissa tutkimuksissa havaittiin lisäksi, että vasta-aine- ja soluvälitteinen immuunivaste eivät tavallisesti esiinny yhtä aikaa; vasta-ainevälitteisen immuunivasteen voimistuminen vähensi soluvälitteistä immuuniteettia ja päinvastoin (**KUVA 2**) (Liew 2002). Samanaikaisesti alettiin vähitellen ymmärtää, että Th-solujen ryhmä on hyvin heterogeeninen. Tarvittiin kuitenkin vuosien tutkimustyö sekä soluimmunologisten menetelmien – eritoten sytokiinien tunnistuksen ja T-solujen kloonauksen – kehittymistä, ennen kuin erilaiset Th-alaryhmät voitiin tunnistaa.

Mossman ja Coffman päätyivät vuonna 1986 ehdottamaan mallia, jossa Th-solut jaetaan kahteen alatyypiin Th1 ja Th2 (Coffman 2006). Molemmat alatyypit syntyvät antigeeniaan vielä kohtaamattomista eli naiiveista CD4+-T-soluista. Niiden polarisoitumisen suuntaa ohjaavat sytokiinit tunnistettiin pian alatyypien kuvaamisen jälkeen. Th1-alatyypin synnylle välttämättömäksi sytokiiniksi osoittautui interleukiini (IL) 12, ja Th2-suuntaan auttajasoluja ohjaa IL-4 (**KUVA 3**). Tämä klassinen malli on auttanut ymmärtämään soluvälitteisen ja humoraalisen immuunivasteen solubiologisia taustoja ja on johtanut alatyypien toiminnan kannalta välttämättömien kasvutekijöiden tunnistamiseen. Th1-solut aktivoivat soluvälitteistä immuunivastetta tuottamalla makrofageja aktivoivaa gamma-interferonia, lymfotoksiinia ja T-solujen omalle kasvulle tärkeää IL-2:ta. Th2-solut puoles-



KUVA 2. Auttaja-T-solulöydösten aikajana. Muokattu Liew'n (2002) artikkelista.

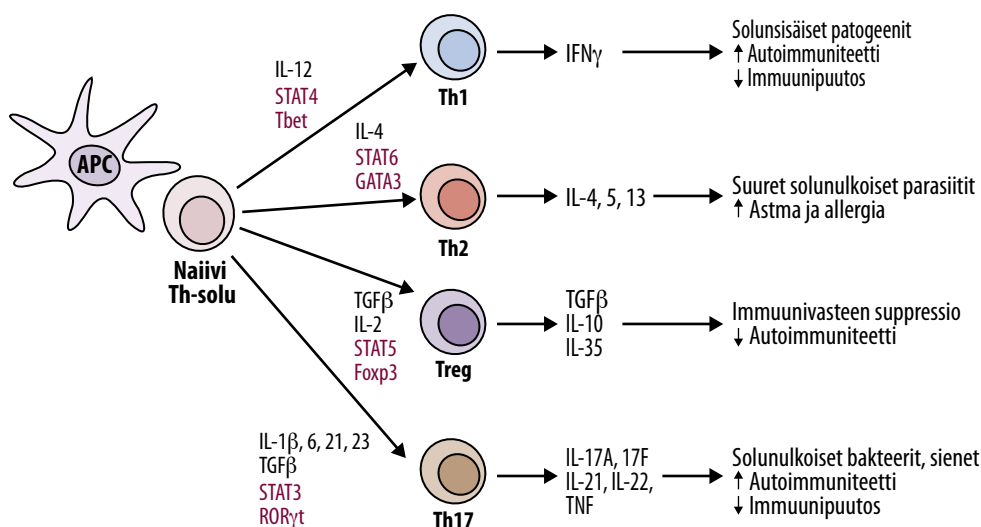
taan muokkaavat B-solujen toimintaa, erityisesti lisäten IgE-välitteistä immuunivastetta tuottamalla ns. IgE-luokanvaihtoa edesautta- via sytokiineja IL-4, IL-5 ja IL-13. Lisäksi Th-alatyypin tuottamilla sytokiineilla on myös omaa polarisaatiota vahvistava ja stabiloiva vaikutus. Gammainterferoni voimistaa auto- parakriinisesti Th1-solujen toimintaa, ja samoin toimii myös Th2-solujen tuottama IL-4. Fysiologisesti Th1-solujen toiminta on välttämätöntä puolustuksessa solunsisäisiä taudin- aiheuttajia kuten *Mycobacterium tuberculosis* vastaan, ja Th2-solujen ohjaamaa IgE-tuotantoa tarvitaan erityisesti solunulkoisten suurten parasiittien kuten matojen torjunnassa.

Th-alatyypille ominaisten sytokiinien havaittiin pian myös estävän vastakkaisen puolustusvasteen toimintaa. Tämän rinnakkaisen säätelyn taustalla osoitettiin olevan kullekin alatyypille kriittisten transkriptiotekijöiden ilmentyminen ja näiden aktiivinen estovaikutus vastakkaisen Th-alatyypin synnyssä (Zhu ym. 2010). Th1-tyyppin solut voidaankin siten tunnistaa paitsi tyypillisen sytokiiniprofiilinsa myös Tbet- ja Stat4-transkriptiotekijöiden ilmentymisen ja toiminnan kautta. Th2-polarisaatiolle välttämättömiä ovat puolestaan transkriptiotekijät Stat6 ja GATA3. Tähän mennessä jokaiselle Th-alatyypille on löydetty sekä polarisaatiota ohjaavan sytokiinin spesifisesti aktivoima, Stat-perheeseen kuuluva transkriptiotekijä (Th1 Stat4/Stat1, Th2

Stat5/Stat6, Th17 Stat3, iTreg Stat5) että ns. konstitutiivisesti aktiivinen ”master regulator”-transkriptiotekijä. Tämän tekijän transkriptionaalinen aktiivisuus riippuu ainoastaan sen oman ilmentymisen voimakkuudesta (Th1 Tbet, Th2 GATA3, Th17 RORγt, Treg Foxp3) (Zhu ym. 2010) (KUVA 3).

Th-alatyypin tunnistamiseen liitettiin aluksi myös alatyypin polarisaation lopullisuus. Solu- ja soluympäristöolosuhteissa ”terminaalisesti polarisoituneita” Th1-soluja ei enää optimaalisissa olosuhteissa saatu tuottamaan Th2-sytokiineja tai päinvastoin. Varhaisissa tutkimuksissa tosin havaittiin, että nimitys ”terminaalinen” sopi parhaiten geneettisesti identtisten hiirten Th-solujen käyttäytymiseen soluvälitelyssä. Ihmisen periferisestä verestä eristettyjä auttajasoluja on ollut hankalampi saada ylipäätään polarisoitumaan saati sitten pysymään ruodussa.

Th1- ja Th2-solujen toimintahäiriöiden on osoitettu johtavan erilaisiin tautitiloihin. Th1-solujen liika-aktivaatio on liitetty autoimmuunitauteihin, ja niiden vajavainen toiminta esimerkiksi *Stat1*-, *IL-12RB*- tai *IFNGR*-geenien pistemutaation takia voi johtaa heikentyneeseen puolustusvasteeseen solunsisäisiä taudinaiheuttajia vastaan (Filipe-Santos ym. 2006). Th2-solut ovat puolestaan yliaktiivisia allergian ja astman kaltaisissa atooppisissa tilanteissa (Finkelman ym. 2010). Th1–Th2-polarisaation kuvaaminen on



KUVA 3. Auttaja-T-solujen alatyypit ja niiden toiminta. Antigeeniansa kohtaamaton eli naiivi CD4⁺-auttaja-T-solu voi polarisoitua ainakin neljään eri Th-alatyyppiin. Th-polarisaatiota ohjaavat ja alatyypin tuottamat kasvutekijät (sytokiinit) on merkitty mustalla ja polarisaation kannalta kriittiset transkriptiotekijät punaisella. Nuolet osoittavat alatyypin poikkeavan toiminnan tautitiloissa (nuoli ylös = lisääntynyt aktiivisuus tai ilmentyminen, nuoli alas = vähentynyt aktiivisuus tai ilmentyminen).

siten tarjonnut mahdollisuuden uusille lääkekehitysstrategioille. Useat lääkeyhtiöt kiinnostuivat mm. Stat6-spesifisten kemiallisten estäjien vaikutuksesta allergiassa. Tämä strategia on kuitenkin osoittautunut ongelmalliseksi, eikä riittävän spesifisesti ja voimakkaasti transkriptiotekijöitä estäviä kemikaaleja ole yleisesti immunologien saati sitten klinikoiden käytössä. Lupaavammalta sen sijaan näyttävät esimerkiksi tulokset pitrakinra-nimisen lääkeaineen vaikutuksesta astman hoidossa. Tämä lääkeaine estää solun pinnalla olevan IL-4-reseptorin toiminnan (Wenzel ym. 2007).

Säätelijä-T-solut hillitsevät immuunivastetta

Luuytimen kantasoluista kehittyneet T-solujen esiasteet kypsyvät lopullisesti kateenkorvan valintaprosesseissa, jotka pyrkivät poistamaan T-solujoukosta autoreaktiiviset solut (ns. sentraalinen toleranssi). Kateenkorvan valintaprosessi ei kuitenkaan toimi virheettömästi, ja osa autoreaktiivisista T-soluista

pääsee verenkiertoon. Nämä solut tunnistavat kehon omia kudoksia ja voivat aktivoituessaan aikaansaada autoimmuunitaudin.

Autoreaktiiviset T-solut verenkierrassa ovat paljon yleisempiä kuin autoimmuunitaudit. Tämä ilmiö selittyy säätelijä-T-solujen (Treg) toiminnalla (ns. perifeerinen toleranssi). Säätelijä-T-solut estävät autoreaktiivisten T- ja B-solujen toimintaa sekä rajoittavat kudostuhhoa myös luonnollisen immuuteetin solujen epätarkoituksenmukaisessa aktivaatiossa. Luonnolliset, kateenkorvassa syntyvät CD4⁺CD25⁺-säätelijä-T-solut (nTreg) kuvattiin ensimmäisen kerran vuonna 1995 (Sakaguchi ym.), mutta niiden kehitystä ei vielä tunneta tarkasti. Sen sijaan paremmin ymmärretään periferiassa indusoituvien solujen (iTreg) syntymekanismit. Sopivissa olosuhteissa naiivit auttaja-T-solut voivat polarisoitua iTreg-suuntaan, mikäli ne altistuvat aktivaationsa aikana interleukiini 2:lle, TGF β -1:lle sekä A-vitamiinijohdokselle retinoidihapolle. Toistaiseksi ei tunneta nTreg- ja iTreg-solujen toiminnallisia yhtenevyyksiä ja

eroja (Curotto de Lafaille ja Lafaille 2009). Kuitenkin iTreg-solujen merkitys näyttäisi olevan erityisen suuri suolistoimmunitetissa, jossa ympäristön bakteerit aiheuttavat puolustusjärjestelmälle kovan ulkopuolisen paineen ja siten herkästi paikallisen tulehdusreaktion. Mikäli suoliston immunosuppressiiviset Treg-solut eivät toimi tai niitä on liian vähän kuten TGFβ-1-sytokiinin toimintahäiriössä, tämä johtaa tulehduksellisten suolistosairauksien syntyyn (Andersson ym. 2008, Pesu ym. 2008).

Myös säätelijä-T-solut (sekä nTreg että iTreg) tunnistetaan niissä ilmentyvien transkriptiotekijöiden perustella. Stat-perheen jäsenistä IL-2:n signaalin välittävä Stat5 on säätelijäsoluissa aktivoitunut, ja ne ilmentävät voimakkaasti omaa ”master regulator”-transkriptiotekijää Foxp3:a. Transkriptiotekijöiden lisäksi Treg-solujen pinnalta voidaan tunnistaa myös CD25-antigeeni (IL-2-reseptorin alfa-ketju), kun taas CD127:n (IL-7 reseptorin alfa-ketju) ilmentyminen on Treg-soluissa vähentynyt (Shevach 2006).

Foxp3-transkriptiotekijän pistemutaatiot estävät Treg-solujen toiminnan tai kehittymisen harvinaisessa IPEX-oireyhtymässä (immunodeficiency, enteropathy, X-linked syndrome) (Wildin ym. 2001). Toimivien Treg-solujen puuttuessa IPEX-potilaat sairastuvat useiden elinten tulehdukselliseen autoimmuunitautiin. Edellämainittujen löydösten vuoksi Foxp3-positiivisia Treg-soluja tai näiden syntyä lisääviä tekijöitä onkin ajateltu käytettävän erilaisten autoimmuunitautien hoidossa. Viimeaikaiset löydökset ovat kuitenkin osoittaneet ettei säätelijä-T-solujen fenotyyppi ole välttämättä riittävän stabiili. Kohdatessaan esimerkiksi tulehdusta kiihdyttävän sytokiinin Treg-solut saattavat muuttua patologiseksi Th17-alatyypin soluiksi.

Th17-solut puolustavat kehoa sienä ja solunulkoisia bakteereita vastaan

Vuonna 2003 tunnistettiin jälleen uusi ja viimeisin yleisesti hyväksytty Th-alatyyppi, Th17-solut (Chen ja O’Shea 2008). Ne tuot-

tavat nimensä mukaisesti proinflammatorisia sytokiineja IL-17 ja IL-17F, sekä TNF-α:a, IL-21:tä ja IL-22:ta. Th17-solujen biologiasta saadaan edelleen uutta tietoa, eikä polarisatiota ohjaavista sytokiineista vallitse täyttä yhteisymmärrystä. Useat tutkimusryhmät ovat kuitenkin osoittaneet niiden läheisen yhteyden tulehdusta hillitseviin Treg-soluihin. Yhdistämällä iTreg-solujen synnulle välttämättömän anti-inflammatorisen TGFβ-1 tulehdusta kiihdyttävään sytokiiniin IL-6, IL-1 tai IL-23 immuunivastetta hillitsevistä iTreg-soluista saadaan ainakin kokeellisissa malleissa tulehdusta kiihdyttävä Th17-alajoukko (Yang ym. 2008). Kuten muillekin Th-alaryhmille myös Th17-soluille on löydetty spesifiset transkriptiotekijät, IL-6:n tai IL-23:n tai molempien indusoima Stat3 sekä konstitutiivisesti aktiivinen RORγt.

Th17-solujen fysiologinen toiminta näyttäisi liittyvän puolustukseen sienä ja solunulkoisia bakteereita vastaan. Elegantti kliininen esimerkki Th17-toiminnan häiriöstä on hyper-IgE-syndrooma (HIES, Job-syndrooma). HIES-potilailta on löydetty Stat3-transkriptiotekijöiden mutaatioita, jotka johtavat Th-solujen IL-17-tuotannon häiriöön (Milner ym. 2008). Th17-solujen puuttuessa HIES-potilaat kärsivät mm. *Staphylococcus aureuksen* aiheuttamista ihoinfektioista (cold abscesses) ja lisääntyneestä herkyydestä kandidasienille. Se, miten Stat3-mutaatiot aiheuttavat lisääntyneen IgE-tuotannon ja mikä merkitys tällä on HIES:n patogeneesissä, on vielä tätä kirjoitettaessa epäselvää.

Vaikka Th17-soluja on tutkittu ainoastaan muutamia vuosia, ne on liitetty jo varsin selvästi tulehduksellisten autoimmuunitautien patogeneesiin, usein yhdessä Th1-alatyypin kanssa. Kokeellisessa hiiren MS-tautimallissa (EAE) akseli IL-23 – IL-17 (Th17) näyttäisi kuitenkin yksinään aiheuttavan tulehduksellisen tilan, kun taas IL-12-IFNγ-sytokiineilla (Th1) on taudilta suojaava vaikutus (Cua ym. 2003). Lisäksi MS-taudilta suojaavan Stat3-haplotyyppin on osoitettu lisäävän tulehduksellisen suolistosairauden riskiä. Nämä löydökset viittaavat siihen, että autoimmuunitautien taustalta voi löytyä erilaisia Th-alatyyppien häiriöitä.

YDINASIAT

- » Auttaja-T-solut eivät itse kykene tappamaan patogeeneja tai infektoituneita soluja, vaan ne ohjaavat muiden immuunivasteen solujen toimintaa tuottamiensa kasvutekijöiden ja solukontaktien avulla.
- » Auttaja-T-solut voivat antigenein aikaansaaman aktivaation jälkeen polarisoitua ainakin neljäksi eri alatyypiksi.
- » Häiriöt auttajasolujen alatyypien toiminnassa saattavat johtaa esimerkiksi immuunipuutoksen, autoimmuniteetin tai allergian kaltaisiin tautitiloihin.

Uudet alatyypit Th9 ja Th22 sekä erikoiset follikulaariset Th-solut

Sytokiini IL-9 myötävaikuttaa astmassa keuhkokudoksen fibroosiin, ja sitä on pidetty lähinnä Th2-solujen tuottamana. Äskettäiset löydökset kuitenkin viittaisivat siihen, että aloittaessaan IL-9:n tuotannon Th2-solut menettävät kykynsä tuottaa niille tyypillisiä sytokiineja IL-4, -5 ja -13. Tämän vuoksi IL-9:ää tuottavia soluja on alettu pitää omana alatyypinään (Th9), ja niiden ajatellaan muuntuvan Th2-soluista pitkittyneen allergisen tulehduksen seurauksena sytokiinien TGFβ-1 ja IL-4 vaikutuksesta (Veldhoen ym. 2008).

Th17-soluille läheistä sukua näyttäisivät olevan vastikään kuvatut Th22-solut, jotka tuottavat valikoivasti (ilman IL-17-tuotantoa) IL-22:ta. Näillä soluilla näyttäisi olevan merkitystä erityisesti ihon immunologiassa ja keratinoosyyttien toiminnan säätelyssä (Eyerich ym. 2009). Interleukiini 22:n tuotanto on lisääntynyt esimerkiksi psoriaasissa, ja se on liitetty keratinoosyyttien hyperplasiaan. Tämän vuoksi IL-22:n toiminnan estäviä vasta-aineineita on pidetty mahdollisena tulevaisuuden täsmähoitona psoriaasiin.

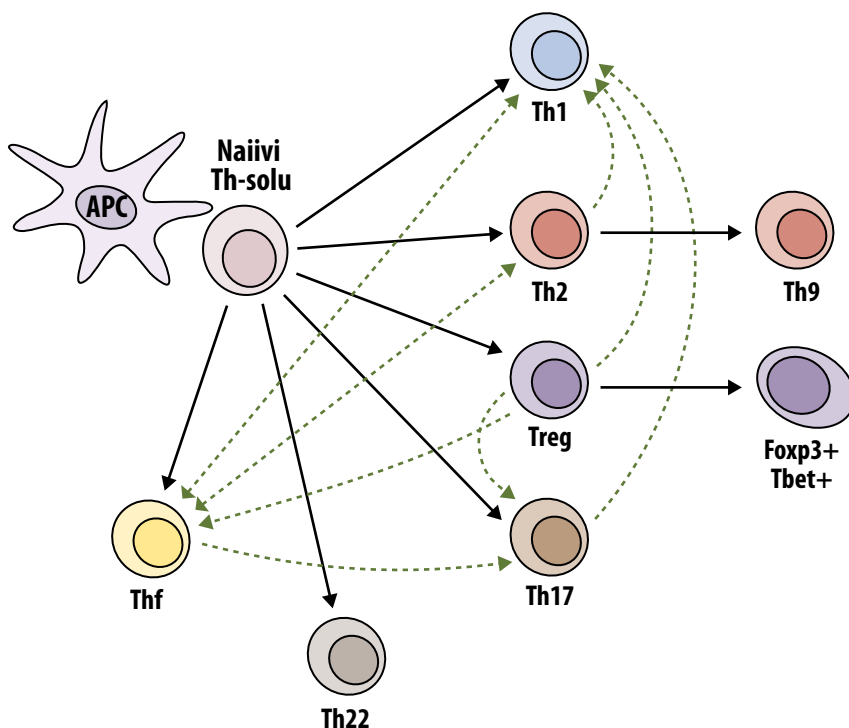
Ehkä hämmäntävin kirjallisuudessa kuvatuista CD4-positiivisten T-solujen alaluokista ovat ns. follikulaariset auttaja-T-solut (Thf).

Ne ohjaavat B-solujen aktivaatiota itakeskukissa, ja niille tunnusomainen sytokiini on vasta-ainetuotantoa säätelevä IL-21 (Spolski ja Leonard 2010). Follikulaariset T-solut voidaan tunnistaa pintamolekyylien (esim. CXCR5, ICOS, CD40L) sekä Stat-transkriptiotekijöiden toimintaa estävän BCL6:n repressorimolekyylin ilmentymisen perusteella. Thf-solujen erikoisuutena on se, että ne voivat sopivissa olosuhteissa syntyä lähes mistä tahansa muusta auttajasolualatyypistä tai aktivoitumattomista Th-soluista. Näin follikulaarisia Th-soluja pidetään ehkä yleisemmin auttajasolujen aktivaatiotilana kuin varsinaisesti polarisoituneena alatyypinä.

Terminaalaisesti polarisoituneet vai plastiset?

Th-solujen polarisoitumisen pysyvyyttä on alettu parin viime vuoden aikana kyseenalaistaa yhä vahvemmin (KUVA 4) (O'Shea ja Paul 2010). Esimerkkinä epästabiilista fenotypistä ovat follikulaaristen Th-solujen lisäksi erityisesti säätelijä-T-solut. Kuten edellä on jo mainittu, Treg-solut voivat tietyissä tilanteissa menettää suppressiivisen kykynsä ja peräti alkaa tuottaa tulehdusta kiihdyttäviä välittäjäaineita.

Mekanismin Treg-solujen muuntumiselle on esitetty säätelyä, joka ohjaa niiden toiminnan kannalta kriittisen Foxp3-transkriptiotekijän ilmentymisen pysyvyyttä (Bluestone ym. 2009). Treg-solujen Foxp3-transkriptiotekijän ilmentyminen voidaan vaimentaa epigeneettisesti metyloimalla geenin CpG-saarekkeet. Tämän ajatellaan olevan tärkeätä esimerkiksi infektion kaltaisissa tilanteissa, joissa immuunivasteen toiminnan ja siten tulehduksen kiihdyttäminen on elimistölle mielekäästä. Foxp3-geenin ilmentymistä säätelevät myös mikro-RNA-molekyylit. Toistaiseksi on tunnistettu ainakin kolme eri mikro-RNA:ta, jotka vaikuttavat Treg-solujen kehittymiseen ja stabiliteettiin (miRNA21, 31 ja 155). Viimeaikaiset tulokset viittaisivat lisäksi siihen, että Treg-solujen estovaikutuksen kohteena olevan auttajasolualatyypille ominaisen transkriptiotekijän ilmentyminen säätelee Treg-solujen toimintaa. Näin esimerkiksi Th1-solujen toimintaa



KUVA 4. Auttaja-T-solujen plastisuus. Viimeaikaiset tutkimustulokset ovat osoittaneet, että auttaja-T-solujen polarisaatiossa ja sytokiini tuotannossa on enemmän joustavuutta kuin aikaisemmin oli luultu. Nuolet Th-alatyypin välillä kuvaavat raportoituja auttajasolujen välisiä muutoksia (O'Shea ja Paul 2010).

estävät Treg-solut ilmentävät *Foxp3*:n lisäksi Tbet-transkriptiotekijää ja Th17-solujen hylitsemisen edellyttää Treg-soluissa *Foxp3*:n lisäksi myös Stat3:n aktivaatiota (Zhu ym. 2010).

Epigeneettisten tutkimuskeinojen kuten genomilaajuksen kromatiini-immunisaation kehittyessä on saatu lisätietoa *Foxp3*:n lisäksi myös muiden Th-alaryhmien toiminnalle kriittisten geenien säätelyä (Wilson ym. 2009). Vertaamalla aukinaisen ja umpinaisen kromatiinin histonin trimetylaatiomerkkejä (esimerkiksi H3K4me3 aukinaiselle ja H3K27me3 umpinaiselle kromatiinille) on havaittu, että Th-alaryhmien klassisten markkerigeenien lokukset saattavat olla oletettavien konfiguraatioiden lisäksi vailla tunnistettavaa epigeneettistä markkeria tai bivalentteja, jolloin geenialueen histoneissa on sekä aukinaisen että umpinaisen kromatiinin modifikaatiot. Näiden epigeneettisesti merkittömien tai bivalenttien lokusten ajatellaan olevan umpinaista

kromatiinirakennetta epästabiilimpia. Vastakaisen alatyypin toiminta on siten helpommin alkavaa kuin tiukasti umpinaisen kromatiinin tilanteessa.

Lopuksi

Auttaja-T-solujen alatyypin tutkiminen on auttanut hahmottamaan immuunivasteen eri osa-alueita. Ensimmäisten Th1- ja Th2-alatyypin löytämisen myötä opittiin ymmärtämään, että lähtökohtaisilta ominaisuuksiltaan samankaltaiset aktivoitumattomat CD4-positiiviset T-solut voivat reagoida ympäristön ärsykkeisiin moninaisin tavoin ja edelleen ohjata muuta immuunivastetta toimimaan tarkoituksemukaisesti. Alkuperäiset löydökset pohjasivat suurelta osin soluviljelyolosuhteissa ja geneettisesti homogeenisilla koe-eläimillä tehtyihin löydöksiin. Uusien Th-alatyypin löytymisen myötä on alettu ymmärtää paremmin auttaja-T-solujen plastisuutta, joka jälkiviisaas-

ti ajatellen toki sopiikin immunohomeostaasin säilyttämiseen härkäpäisesti polarisoituneita alatyyppejä paremmin.

Olenneiseksi kysymykseksi Th-solujen biologian tutkimuksessa näyttää muodostuvan se, miten ja milloin voidaan solua kutsua polarisoituneeksi alatyypiksi ja milloin taas on kyseessä saman auttajasolun erilainen ak-

tivaatiotilanne. Immuunivasteen toiminnan kannalta kysymyksellä on lähinnä semanttinen merkitys, mutta tulevaisuuden lääkekehityksen kannalta Th-solujen aktivaatiomekanismin ymmärtäminen on tärkeää – olipa taudin aiheuttajana sitten ohimenevä patologinen aktivaatiotila tai varsinainen lukkiutunut alatyyppejä. ■

MARKO PESU, LT, dosentti, akatemiututkija
Tampereen yliopisto, Lääketieteellisen teknologian instituutti ja lääketieteen laitos ja Pirkanmaan sairaanhoitopiiri, Laboratoriokeskus

SIDONNAISUUDET

MARKO PESU: Ei sidonnaisuuksia.

Summary

T-helper cells – bandleaders of immune response

T-helper (Th) cells direct the actions of immune response by means of cytokines, soluble growth factors produced by them. Helper cells are divided into at least four different subtypes, dysfunctions of which may lead to disease states such as autoimmunity or asthma. Elucidation of regulatory mechanisms of the immune response has brought on the market biological drugs that are more effective and better tolerated than conventional drugs, such as antibodies inhibiting the action of cytokines. Since immune responses can be directed by affecting T-helper cell functions, research on T-helper cells is of interest for drug development.

KIRJALLISUUTTA

- Andersson J, Tran DQ, Pesu M, ym. CD4+ FoxP3+ regulatory T cells confer infectious tolerance in a TGF-beta-dependent manner. *J Exp Med* 2008;205:1975–81.
- Bluestone JA, Mackay CR, O'Shea JJ, Stockinger B. The functional plasticity of T cell subsets. *Nat Rev Immunol* 2009;9:811–6.
- Chen Z, O'Shea JJ. Th17 cells: a new fate for differentiating helper T cells. *Immunol Res* 2008;41:87–102.
- Coffman RL. Origins of the T(H)1-T(H)2 model: a personal perspective. *Nat Immunol* 2006;7:539–41.
- Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, ym. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 2003;421:744–8.
- Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ. Natural and adaptive foxp3+ regulatory T cells: more of the same or a division of labor?. *Immunity* 2009;30:626–35.
- Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, ym. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest* 2009;119:3573–85.
- Filipe-Santos O, Bustamante J, Chappier A, ym. Inborn errors of IL-12/23- and IFN-gamma-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features. *Semin Immunol* 2006;18:347–61.
- Finkelman FD, Hogan SP, Hershey GK, Rothenberg ME, Wills-Karp M. Importance of cytokines in murine allergic airway disease and human asthma. *J Immunol* 2010; 184:1663–74.
- Jakkula E, Leppä V, Sulonen AM, ym. Genome-wide association study in a high-risk isolate for multiple sclerosis reveals associated variants in STAT3 gene. *Am J Hum Genet* 2010;86:285–91.
- Liew FY. T(H)1 and T(H)2 cells: a historical perspective. *Nat Rev Immunol* 2002; 2:55–60.
- Milner JD, Brenchley JM, Laurence A, ym. Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature* 2008;452:773–6.
- O'Shea JJ, Paul WE. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells. *Science* 2010; 327:1098–102.
- Pesu M, Watford WT, Wei L, ym. T-cell-expressed proprotein convertase furin is essential for maintenance of peripheral immune tolerance. *Nature* 2008;455:246–50.
- Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, ym. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2007;357:977–86.
- Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995;155:1151–64.
- Shevach EM. From vanilla to 28 flavors: multiple varieties of T regulatory cells. *Immunol* 2006;25:195–201.
- Spolski R, Leonard WJ. IL-21 and T follicular helper cells. *Int Immunol* 2010;22:7–12.
- van den Berg WB, Miossec P. IL-17 as a future therapeutic target for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:549–53.
- Veldhoen M, Uttenhove C, van Snick J, ym. Transforming growth factor-beta 'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. *Nat Immunol* 2008;9:1341–6.
- Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, Getz EB, Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet* 2007;370:1422–31.
- Wildin RS, Ramsdell F, Peake J, ym. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat Genet* 2001;27:18–20.
- Wilson CB, Rowell E, Sekimata M. Epigenetic control of T-helper-cell differentiation. *Nat Rev Immunol* 2009;9:91–105.
- Yang XO, Nurieva R, Martinez GJ, ym. Molecular antagonism and plasticity of regulatory and inflammatory T cell programs. *Immunity* 2008;29:44–56.
- Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations. *Annu Rev Immunol* 2010;28:445–89.